

KANKER MULUT (Kajian Pustaka)

Dewi Agustina

Bagian Ilmu Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi UGM

ABSTRAK

Mulut merupakan bagian tubuh yang vital karena merupakan jalan masuk utama makanan, sebagai alat pencernaan, alat bicara dan berperan dalam estetika. Diantara sekian banyak penyakit yang sering terjadi di mulut, kanker mulut merupakan salah satu penyakit yang hingga kini sulit untuk disembuhkan. Etiologi kanker mulut sendiri masih sulit untuk ditentukan secara pasti, karena berbagai faktor dapat turut andil sebagai pemicunya.

Tujuan pemaparan kanker mulut ini agar pembaca semakin peduli dengan penyakit yang sangat membahayakan ini. Kepedulian tersebut diharapkan nantinya akan mempunyai andil yang lebih besar dalam meningkatkan kesehatan masyarakat terutama kesehatan rongga mulut. Pada pemaparan ini akan sedikit diuraikan tentang epidemiologi, etiologi, penegakan diagnosis, perangai klinis, penatalaksanaan dan prognosis kanker mulut.

Berdasarkan ulasan ini diharapkan dapat memotivasi para dokter gigi untuk memahami lebih lanjut tentang kanker mulut, sehingga apabila menjumpai pasien yang diduga mempunyai lesi yang dicurigai mengarah ke malignansi dapat melakukan penatalaksanaan dengan benar.

Kata kunci: kanker mulut, etiologi, diagnosis, penatalaksanaan

ABSTRACT

Mouth is a very essential part of body since it is a main route for food, part of digestive system, voice device and having an aesthetic role. Of many diseases develop in oral cavity, oral cancer is a major problem, since it is difficult to be cured. Etiology of oral cancer is difficult to be identified since many factors can contribute as triggers.

The aim of this review was to take a more care from readers to this dangerous disease. It was expected that the care may contribute in public health improvement especially in oral health. The review will reveal about epidemiology, etiology, diagnosis determination, clinical appearance, management and prognosis of oral cancer.

Based on this review, hopefully it will motivate the dentists to comprehend further about oral cancer. Therefore, if they should manage suspected oral malignant lesions, the lesions can be managed properly.

Key words: oral cancer, etiology, diagnosis, management

PENDAHULUAN

Mulut merupakan bagian tubuh yang vital karena merupakan jalan masuk utama makanan, sebagai alat pencernaan, alat bicara dan berperan dalam estetika. Berkaitan dengan fungsinya, mulut rentan terhadap trauma atau segala jenis paparan, selain itu mulut merupakan cermin kesehatan umum individu, karena berbagai penyakit atau kelainan sistemik seringkali bermanifestasi di mulut. Banyak penyakit yang sering terjadi di mulut namun kanker mulut merupakan salah satu penyakit yang hingga kini sulit untuk disembuhkan.

Penyakit kanker pada umumnya, termasuk kanker mulut, merupakan ancaman utama kesehatan, karena angka kematian yang ditimbulkannya cukup tinggi. Sampai saat ini belum ditemukan obat yang benar-benar efektif untuk penyakit kanker tersebut. Suatu penelitian menunjukkan bahwa, 86,06% penderita kanker mulut yang datang ke klinik gigi dan mulut sudah dalam stadium lanjut, bahkan metastasis¹. Beberapa alasan yang menyebabkan terlambatnya diagnosis dan terapi kanker mulut yaitu masyarakat pada umumnya tidak menyadari

jika menderita kanker mulut karena kanker mulut awal tidak menimbulkan gejala klinis atau gejala tersebut hampir sama dengan gejala penyakit mulut yang lain. Hal tersebut karena masyarakat jarang memeriksakan kesehatan gigi dan mulutnya secara rutin, serta terbatasnya klinisi oral yang dapat mengenali lesi-lesi pra keganasan atau lesi kanker mulut dini². Kanker mulut banyak dikaitkan dengan masyarakat kurang mampu, berpendidikan rendah dan bertempat tinggal di daerah pinggiran³. Keterbatasan-keterbatasan tersebut mengakibatkan banyak kasus keganasan di dalam rongga mulut yang tidak dapat terdiagnosis awal, dan bahkan sudah tidak dapat disembuhkan lagi. Sampai sekarang etiologi kanker mulut belum dapat ditentukan secara pasti karena berbagai faktor dapat turut andil sebagai pemicunya. Berikut akan diuraikan secara singkat berbagai faktor yang berkaitan dengan kanker mulut. Tujuan pemaparan tentang kanker mulut ini agar pembaca semakin peduli dengan penyakit yang sangat membahayakan ini. Kepedulian tersebut diharapkan nantinya akan mempunyai andil yang lebih besar dalam meningkatkan kesehatan masyarakat

terutama kesehatan rongga mulut.

TINJAUAN PUSTAKA

Epidemiologi dan insidensi

Berdasarkan laporan WHO tahun 1997, kasus kanker mulut mencapai 5,6% dan tingkat mortalitasnya mencapai 5,1% dari seluruh kasus kanker⁴. Kanker mulut merupakan satu dari sepuluh kanker yang sering terjadi di dunia. Dua pertiga kejadian kanker kanker mulut di dunia ditemukan di negara yang sedang berkembang⁵. Di Asia Tengah dan di Asia Tenggara, prevalensi kanker mulut mencapai 40% dari keseluruhan penyakit kanker yang ada⁶. Di Indonesia, penelitian khusus tentang tingkat kejadian kanker mulut belum pernah ada. Data registrasi yang tersedia pada 13 kota di Indonesia, rerata insidensinya mencapai 3,4%⁷. Predileksi umur pengidap kanker mulut berkisar antara 20-59 tahun⁸. Kasus kanker mulut yang terjadi kira-kira 95% pada orang yang berusia diatas 40 tahun, maka rata-rata umur pada saat terdiagnosis kurang lebih 60 tahun⁹. Ditinjau dari predileksi jenis kelamin, maka kanker mulut terutama menyerang pria¹⁰.

Etiologi dan faktor risiko

Penyebab kanker mulut, sampai saat ini, masih belum dapat ditentukan dengan pasti. Kebiasaan hidup masyarakat (gaya hidup, sosial, budaya), faktor genetik (keluarga/ras), lingkungan pekerjaan dan geografis merupakan faktor-faktor yang terkait^{11,12}. Merokok sigaret atau merokok dengan pipa, mengunyah sirih yang disertai tembakau, pecandu alkohol berat, kebersihan mulut yang tidak terpelihara, sinar matahari, sindroma *Plummer-Vinson*, *lichen planus*, sifilis stadium III pada lidah dan sirosis hepatitis merupakan faktor predisposisi terjadinya kanker mulut¹⁰. Diantara faktor-faktor tersebut, tembakau dan alkohol dianggap sebagai dua faktor risiko tertinggi penyebab kanker mulut¹³. Mengonsumsi alkohol bersamaan dengan merokok bertanggungjawab pada 75% kasus kanker mulut^{14,15}.

Dilaporkan bahwa, keadaan gigi-geligi yang tidak baik merupakan risiko tinggi untuk terjadinya kanker mulut¹⁶. Laporan lain mengatakan ada 108 kasus karsinoma lidah disertai dengan 71% iritasi lokal karena gigi tajam, gigi pecah dan protesis yang buruk¹⁷. Beberapa virus, antara lain *Herpes Simplex Virus* (HSV) dan *Human Papilloma Virus* (HPV) erat kaitannya dengan kejadian kanker mulut¹⁸. Infeksi kronis oleh *Candida albicans* dapat mengakibatkan displasia sel-sel epitel mulut yang akhirnya dapat berlanjut ke penyakit neoplastik¹⁹.

Diagnosis

Pemeriksaan histopatologis terhadap hasil biopsi, sampai saat ini, masih merupakan pemeriksaan rutin terpercaya untuk mendiagnosis kanker mulut disamping cara diagnosis yang mengacu pada *TNM staging* (T : *tumour*, ukuran tumor primer yang terbentuk, N : *nodes*, keterlibatan nodus limfatikus dan M : *metastasis*, ada tidaknya metastasis) untuk menentukan stadium kanker mulut. Evaluasi histopatologis dan *staging* tersebut mengacu pada sistim *grading* WHO²⁰.

Pada tahap awal perkembangan kanker mulut, terlihat

adanya lesi displastik yang mengindikasikan suatu lesi dengan atipia sitologis yang tingkatannya bervariasi, sehingga digolongkan menjadi displasia ringan, sedang dan berat. Lesi digolongkan sebagai displasia ringan apabila atipia hanya terbatas pada keratinosit basal dan parabasal, bila atipia telah meluas hingga pertengahan lapisan spinosum disebut displasia sedang. Keadaan atipia yang telah mencapai lapisan sel-sel epitel paling atas disebut displasia berat. Istilah *Carcinoma In Situ* (CIS) mengindikasikan bila kelainan lebih parah daripada displasia berat, yaitu meliputi seluruh lapisan epitel, namun belum melewati membran basalis. Suatu lesi disebut karsinoma jika sudah menembus membran basalis dan berinvansi ke lamina propria sampai lapisan-lapisan di bawahnya. Suatu lesi disebut Karsinoma Sel Skuamosa (KSS) mikro-invasif bila infiltrasinya ke lamina propria sangat dangkal. Menurut tingkat diferensiasi, KSS dibagi menjadi tiga sub tipe yaitu : (i) Karsinoma sel skuamosa terdiferensiasi baik, jika keratinisasi yang terjadi pada sel tumornya >75%, (ii) Karsinoma sel skuamosa terdiferensiasi sedang, jika keratinisasi antara 25 - 75% dan (iii) Karsinoma sel skuamosa terdiferensiasi jelek jika keratinisasi <25%^{21,22}. Evaluasi histopatologis tersebut juga mempunyai banyak kekurangan karena subjektivitas dan keterbatasan dalam mendeteksi kasus mikro metastasis. Pada akhir-akhir ini, penelitian-penelitian untuk mencari petanda tumor yang didasarkan pada perubahan molekuler yang terlihat pada sel kanker banyak dikembangkan²³. Berdasarkan teori progresi molekuler kanker mulut, pada lesi yang hiperplastik telah terjadi *loss of heterozygosity* (LOH) pada 9p21 yang akan menyebabkan inaktivasi *p16*^{24,25}. Pada tahap displasia dilaporkan telah terjadi LOH pada 3p21 dan 17p13 yang menyebabkan mutasi *p53*^{26,27}. Pada lesi KSS terdeteksi adanya *loss of heterozygosity* pada 6p, 8, 4q27, 10q23²⁸.

Gejala dan perangai klinis kanker mulut

Pada umumnya, kanker mulut awal adalah asimtomatis, dan jika ada gejala klinis, maka gejala klinis tersebut adalah hampir sama dengan gejala yang disebabkan penyakit mulut yang lain. Gejala klinis tersebut, pada umumnya, baru muncul pada penderita kanker mulut lanjut, seperti ada massa yang terbentuk atau pembengkakan, rasa sakit, perdarahan, gerakan rahang bawah yang berubah, paresis atau paralisis, batuk kronis, disfagia, disgesia, otalgia, terbatasnya gerakan lidah yang kadang-kadang disertai dengan limfadenopati².

Gambaran patologis anatomis kanker mulut dapat berupa *patch* atau *plaque* berwarna merah, putih atau kombinasi, permukaan yang eksofitik atau kasar, lesi ulseratif, lesi yang berkerak dan lesi yang berwarna kebiruan, kecoklatan atau hitam⁷. Lesi ulseratif merupakan bentuk yang paling banyak dijumpai pada kasus KSS mulut. Lesi-lesi pra kanker, seperti eritroplakia, leukoplakia bercak dan eritroleukoplakia merupakan gambaran klinis yang dapat mengawali perubahan ke arah keganasan.

Penatalaksanaan, terapi dan efek samping terapi

Penanganan kanker mulut dilakukan oleh suatu tim yang terdiri dari higienis gigi, dokter gigi, dokter gigi spesialis (dalam berbagai bidang ilmu), onkologis (ahli bedah, spesialis radiasi,

kemoterapis), nutrisi, fisioterapis, psikiater atau psikolog serta pekerja sosial. Tim tersebut akan memutuskan jenis terapi yang sesuai dengan penyakit yang ditemukan. Selama ini terapi yang sering dilakukan untuk kanker mulut, yaitu terapi konvensional seperti dengan pembedahan, pemberian radiasi dan kemoterapi.

Terapi bedah dilakukan untuk kanker mulut lokal yang belum terjadi metastasis, terapi radiasi dapat dilakukan dalam dua macam pendekatan, yaitu : *hyper-fractionation* dan *accelerated fractionation*. Kemoterapi dapat dilakukan dengan cara *neoadjuvant* atau *induction chemotherapy, concurrent* atau *integrated chemoradiation* dan regional atau *intra-arterial chemotherapy*^{25,30}.

Efek samping berbagai terapi kanker mulut seringkali terjadi terutama setelah terapi bedah kemungkinan ada defek operasi seperti gangguan estetik dan fungsi¹⁸. Beberapa efek samping, seperti serostomia, mukositis, ulkus mulut, disgesia, karies gigi, osteoradionekrosis dan gangguan sistem pencernaan dapat timbul setelah terapi radiasi maupun kemoterapi^{31,3}. Seluruh personil dalam tim bertanggungjawab jika sampai terjadi efek samping tersebut.

Beberapa cara terapi lain yang telah dikembangkan adalah antara lain, terapi gen dengan menggunakan vektor adenovirus sebagai pembawa gen yang bersifat terapeutik³². Untuk KSS kepala dan leher menggunakan *tyrosine kinase family inhibitor*, terutama *antagonis reseptor epidermal growth factor* (EGF) dan *cyclin-dependent kinase inhibitor* (CDKI)³³. Terapi lain yang sedang ditawarkan, yaitu terapi biologis atau imunoterapi³⁴.

Prognosis

Salah satu parameter untuk menentukan tingkat kesembuhan suatu terapi kanker mulut, yaitu melihat tingkat ketahanan penderita selama lima tahun (*five year survival rate*). Bagi pasien yang telah terdiagnosis kanker mulut, rerata *five year survival rate* hanya berkisar 50%. Nilai tersebut setara dengan *five year survival rate* pada kanker-kanker payudara, prostat dan kolon yang mempunyai prevalensi jauh lebih tinggi dari kanker mulut³⁵. Hal tersebut disebabkan karena pada umumnya kanker mulut baru terdeteksi pada stadium lanjut³⁶. Tingkat ketahanan pasien kanker mulut bervariasi tergantung pada umur, lokasi dan metoda perawatan. Semakin tinggi stadium klinisnya semakin rendah tingkat ketahanannya³⁷. Prognosis kanker mulut ditentukan juga oleh diferensiasi histologis, lokasi lesi³⁸ dan klasifikasi TNM³⁹. Telah banyak dikembangkan petanda molekuler yang terbukti mempunyai nilai prognostik untuk KSS kepala dan leher seperti yang melibatkan gen-gen *human B-cell lymphoma proto-oncogene-2* (Bcl-2), *epidermal growth factor receptor* (EGF-r), *Cyclin D-1*, *p16* dan *p53*³.

PEMBAHASAN

Uraian tersebut di atas mengindikasikan bahwa, keberadaan kanker mulut sebenarnya dapat dideteksi sedini mungkin. Suatu upaya untuk mewujudkan hal tersebut, dokter gigi sebagai personil medik yang paling banyak berkecimpung di dalam rongga mulut pasien akan banyak berperan. Sebagai klinisi oral dokter gigi harus mampu mengenali lesi-lesi di dalam

rongga mulut yang berpotensi untuk berkembang menjadi lesi premaligna. Hal yang lebih penting lagi yaitu klinisi oral harus mampu memotivasi masyarakat untuk rutin memeriksakan keadaan rongga mulutnya ke dokter gigi. Salah satu sarana yang paling tepat untuk menjawab masalah ini adalah keberadaan Puskesmas harus semakin ditingkatkan. Sebagian besar masyarakat Indonesia mempunyai akses yang cukup besar untuk berobat ke Puskesmas. Sebagai konsekuensi dokter gigi Puskesmas harus dibekali ilmu yang cukup komprehensif untuk dapat mengenali lesi-lesi di dalam rongga mulut yang berpotensi menjadi lesi premaligna. Disamping itu, dokter gigi di Puskesmas harus juga mengerti tentang penatalaksanaan pasien yang mempunyai lesi-lesi tersebut, dari melakukan pemeriksaan klinis hingga melakukan rujukan. Di sisi lain, pemerintah harus memberi fasilitas yang memadai bagi Puskesmas dan masyarakat agar penegakan diagnosis dini lesi-lesi yang berpotensi menjadi maligna dapat terwujud. Salah satu cara yang dapat dilakukan adalah mewajibkan masyarakat untuk memeriksakan keadaan rongga mulutnya secara rutin ke Puskesmas tanpa biaya.

Hal yang tidak kalah penting yaitu dilakukan penyebaran informasi kepada masyarakat luas tentang faktor-faktor risiko yang dapat memudahkan untuk munculnya lesi-lesi premaligna. Penyebaran informasi tersebut dapat berupa penjelasan secara langsung ke masyarakat atau melalui media cetak maupun media elektronik. Pada pelaksanaan program ini memang akhirnya pemerintahlah yang harus menyediakan anggaran khusus dan personil-personil yang berkompeten. Sebenarnya prognosis kanker mulut sangat tergantung pada kecepatan menentukan diagnosis. Sedini mungkin diagnosis dapat ditegakkan, kemungkinan untuk mencapai kesembuhan semakin besar. Kematian karena penyakit kanker dapat dikurangi jika deteksi terhadap lesi, diagnosis dan penatalaksanaan dilakukan pada tahap awal⁴⁰. Sebagai upaya untuk mewujudkan hal tersebut, kini banyak orang tertarik untuk melakukan skrining untuk kanker mulut⁴¹. Alasan dilakukan skrining antara lain agar *survival rate* yang lebih panjang masih dapat dicapai⁴². Sebenarnya deteksi dini untuk lesi-lesi oral yang mengarah ke malignansi sangat mungkin untuk dilakukan, karena rongga mulut sendiri merupakan bagian dari tubuh yang mudah untuk dijangkau, bahkan tidak perlu suatu instrumen khusus. Keterlambatan diagnosis kanker mulut dapat disebabkan berbagai macam faktor. Keterlambatan karena berbagai faktor tersebut dapat diklasifikasikan menjadi : (i) *patient delay*; (ii) *professional delay*; (iii) *treatment delay*; (iv) *total diagnostic delay*. *Patient delay* yaitu periode antara waktu pertama kali pasien merasakan gejala sampai melakukan konsultasi dengan dokter. *Professional delay* yaitu periode antara waktu pertama kali konsultasi dengan dokter sampai melakukan konsultasi yang pertama kali dengan dokter spesialis. *Treatment delay* yaitu periode antara waktu pertama kali pasien melakukan konsultasi dengan dokter spesialis sampai inisiasi terapi paliatif, sedangkan *total diagnostic delay* merupakan keseluruhan keterlambatan selama ini⁴³.

Dapat disimpulkan bahwa, pada prinsipnya *prognostic* maupun *mortality rate* dari kanker mulut dapat diturunkan apabila diagnosis dini dapat ditegakkan. Upaya untuk mencapai hal

tersebut dengan jalan meningkatkan kesadaran masyarakat untuk melakukan pemeriksaan rutin kesehatan mulut, demikian juga pusat-pusat pelayanan kesehatan masyarakat harus menyediakan dokter-dokter gigi yang mempunyai kompetensi tinggi dalam penatalaksanaan lesi-lesi premaligna sekaligus handal dalam melakukan rujukan secara cepat. Akhirnya semua impian ini tidak akan tercapai apabila tidak ada campur tangan dari pemerintah dan seluruh personil medik yang berkompeten.

DAFTAR PUSTAKA

- Moerniati S.; *Frequency of the Oral Cancer at the Dental Clinic of the Dr. Sardjito Hospital During 3 Years*. First International Congress on Oral Cancer and Jaw tumours. Singapore. 1987.
- Wood NK. and Goaz PW.; *Differential Diagnosis of Oral and Maxillofacial Lesions*. Edisi ke-5. St. Louis Missouri : CV Mosby. 1997 : 587-595.
- Das BR. and Nagpal JK.; *Understanding the Biology of Oral Cancer*. Med. Sci. Monit. 2002; 8(11) : RA258-267.
- Potter JD.; *Food Nutrition and the Prevention of Cancer : A Global Perspective*. Edisi ke-1. Menasha USA : BANTA Book Group. 1997 : 96-106.
- MacFarlane GJ., Boyle P., Evstifeeva TV., Robertson C. and Scully C.; *Rising Trends of Oral Cancer Mortality Among Males Worldwide: The Return of an Old Public Health Problem*. Cancer Causes Control. 1994; 5 : 259-265.
- Smith CJ.; *Epidemiology and Aetiology*. In: Langdon JD., Henk JM, ed. *Malignant Tumours of the Mouth, Jaws and Salivary Glands*. London: Edward Arnold. 1995: 1-13.
- Setiadi L.; *Kanker Mulut di Tigabelas Daerah Pusat Patologi Anatomi Tahun 1983*. Konggres Nasional IV PABMI. Yogyakarta. 1985.
- Alisyawiyi R., Partoatmodjo M., Rosfein R., Karnalis R. dan Idris NS.; *Registrasi Kanker di 15 Pusat Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran/Rumah Sakit di Indonesia Tahun 1983*. Jakarta : Dep. Kes. RI Badan LitBangKes Pusat Penelitian Penyakit Menular. 1992 : 51-56.
- Mashberg A. and Samit AM.; *Early Detection, Diagnosis and Management of Oral and Oropharyngeal Cancer*. CA Cancer J. Clin. 1989; 39: 67-88.
- Murtedjo U., Reksopawiro S. dan Marmowinoto; *Karsinoma Rongga Mulut*. Pertemuan Ilmiah Tahunan PERABOI IX. Surabaya. 1995.
- Scully C., Field JK. and Tanzawa H.; *Genetic Aberrations in Oral or Head and Neck Squamous Cell Carcinoma 3: Clinicopathologic Applications*. Oral Oncol. 2000; 36 : 404-413.
- Zain RB.; *Cultural and Dietary Risk Factors of Oral Cancer and Precancer - a Brief Overview*. Oral Oncology. 2001; 37 : 205-210.
- Bundgaard T., Bentzen SM., Wildt J., Sorensen FB., Sogaard H. and Nielsen JE.; *Histopathologic, Stereologic, Epidemiologic and Clinical Parameters in the Prognostic Evaluation of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. Head and Neck*. 1996; March/April : 142-152.
- Mackenzie J., Ah-See K., Thakker N., Sloan P., Maran AG., Birch J. and MacFarlane GJ.; *Increasing Incidence of Oral Cancer Amongst Young Persons : What is the Aetiology?* Oral Oncology. 2000; 36 : 387-389.
- Wald NJ.; *Smoking*. In : Vessey MP. and Gray M., Ed. *Cancer Risks and Prevention*. Oxford : Oxford University Press. 1995 : 44-67.
- Gorsky M. and Silverman Jr S.; *Denture Wearing and Oral Cancer*. J Prosthet Dent. 1984; 52 (2) : 164-166.
- Lockhart PB., Norris CM. and Pulliam C.; *Dental Factors in the Genesis of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity*. Oral Oncology. 1998; 34 : 133-139.
- Sugerman PB. and Savage NW.; *Current Concepts in Oral Cancer*. Australian Dental Journal. 1999; 44 : 147-156.
- Scully C. and Cawson; *Potentially Malignant Oral Lesions*. J. Epidemiol. Biostat. 1996; 1 : 3-12.
- Pindborg JJ., Reichart PA., Smith CJ., van der Waal I. and Sobin LH.; *World Health Organization International Histological Classification of Tumours : Histological Typing of Cancer and Precancer of the Oral Mucosa*. 2nd Edition. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag. 1997: 1-40.
- Million RP. and Cassisi NJ.; *Management of Head and Neck Cancer : a Multidisciplinary Approach*. 2nd Edition. Philadelphia : Lippincott. 1999 : 162-164.
- Vokes EE., Weichselbaum RR., Lippman SM. and Hong WK.; *Head and Neck Cancer*. New Eng. J. Med. 1993; 328 : 184-194.
- Salesiotis AN. and Callen KJ.; *Molecular Marker Predictive of Response and Prognosis in the Patient With Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck : Evolution of a Model Beyond TNM Staging*. Curr. Opin. Oncol. 2000; 12 : 229-239.
- Cairns P., Polascik TJ. and Eby Y.; *Frequency of Homozygous Deletion at p16/CDKN2 in Primary Human Tumours*. Nat Genet. 1995; 11 : 210-212.
- van der Riet P., Nawroz H. and Hruban RH.; *Frequent Loss of Chromosome 9p21-22 Early in Head and Neck Cancer Progression*. Cancer Res. 1994; 56 : 2488-2492.
- Somers K., Merrick MA., Lopez ME., Incognito LS., Schechter GL. and Casey G.; *Frequent p53 Mutations in Head and Neck Cancer*. Cancer Res. 1992 53 : 4477-4480.
- Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B. and Harris CC.; *p53 Mutation in Human Cancers*. Science. 1991; 253 : 49-53.
- Forastiere A., Koch W., Trotti A. and Sidransky D.; *Head and Neck Cancer*. The New England J. of Med. 2001; 345 (26) : 1890-1900.
- Mendenhall WM., Amdur RJ. and Siemann DW.; *Altered Fractionation in Definitive Irradiation of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck*. Curr. Opin. Oncol. 2000; 12 : 207-214.
- Stevens KR Jr., Britisch A. and Moss WT.; *High-dose Reirradiation of Head and Neck Cancer with Curative Intent*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994; 29 : 687-698.
- Sonis S. and Clark J.; *Prevention and Management of Oral Mucositis Induced by Antineoplastic Therapy*. Oncology. 1991; 5 : 6-10.
- Khuri FR., Nemunaitis J. and Ganly I.; *A Controlled Trial of Intratumoral ONYX-015, a Selectively Replicating Adenovirus, in Combination with Cisplatin and 5-fluorouracil in Patients with Recurrent Head and Neck Cancer*. Nature

- Med. 2000; 6(8):879-885.
33. Mendelsohn J., Shin DM. and Donato N.; *A Phase I Study of Chimerized Anti-epidermal Growth Factor Receptor (EGFr) Monoclonal Antibody, C225, in Combination with Cisplatin (CDDP) in Patients (PTS) with Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (SCC)*. Prog. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1999; 18: 389.
 34. Fukazawa H., Ohashi Y. and Sekiyama S.; *Multidisciplinary Treatment of Head and Neck Cancer Using BCG, OK-432 and GE-132 as biologic response modifiers*. Head Neck. 1994; 16: 30-38.
 35. Greenlee RT., Murray T., Bolden S. and Wingo PA.; *Cancer Statistics*. CA Cancer J Clin. 2001; 51: 15-36.
 36. Ries LAG., Kosary CL., Hankey BF., Miller BA., Clegg L. and Edwards BK.; *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1996*. Bethesda, MA: National Cancer Institute. 1999: 146.
 37. Chen YK., Huang HC., Lin LM. and Lin CC.; *Primary Oral Squamous Cell Carcinoma : an Analysis of 703 Cases in Southern Taiwan*. Oral Oncology. 1999; 35: 173-179.
 38. Langdon JD., Rapidis AD., Harvey PW. and Patel MF.; *STNP: a New Classification for Oral Cancer*. Br. J. Oral Surg. 1977; 15: 49-54.
 39. Baker HW.; *Staging of Cancer of the Head and Neck : Oral Cavity, Pharynx, Larynx and Paranasal Sinuses*. CA Cancer J. Clin. 1983; 33(3): 130-133.
 40. Parker SL., Tong T., Bolden S. and Wingo PA.; *Cancer Statistics 1996*. CA-A Cancer Journal for Clinicians. 1996; 46(1): 5-28.
 41. Horowitz AM., Goodman HS., Yellowitz JA. and Nourjah PA.; *The Need for Health Promotion in Oral Cancer Prevention and Early Detection*. Journal of Public Health Dentistry. 1996; 56(6): 319-330.
 42. Binnie WH. and Rankin KV.; *Epidemiology of Oral Cancer*. In: Wright BA., Wright JM. and Binnie WH., ed. *Oral Cancer : Clinical and Pathological Considerations*. Florida : CRC Press. 1988: 63.
 43. Allison P., Locker D. and Feine JS.; *The Role of Diagnostic Delays in the Prognosis of Oral Cancer : a Review of the Literature*. Oral Oncology. 1998; 34: 161-170.